

保疾伏®

OPDIVO® Injection 10mg/mL

衛部菌疫輸字第001013號

本藥限由醫師使用

完整處方資訊

1 適應症

1.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

- 適用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並接受 ipilimumab 和 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)治療後疾病惡化的成人患者[請參閱臨床研究(第 14.1 節)]。
- 適用於治療患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型(wild-type)黑色素瘤的成人患者[請參閱臨床研究(第 14.1 節)]。

1.2 適用於治療接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)成人患者。
[請參閱臨床研究(第 14.2 節)]。

2 用法用量

2.1 黑色素瘤之建議劑量

OPDIVO 的建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 60 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

2.2 鱗狀非小細胞肺癌之建議劑量

OPDIVO 的建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 60 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

2.3 劑量調整

OPDIVO 劑量調整的建議參閱表 1。

甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症並無劑量調整之建議。

若患者出現輕度或中度輸注反應，應中斷或減緩輸注速率。

若患者出現嚴重或危及生命的輸注反應，應停用 OPDIVO。

表 1： OPDIVO 劑量調整之建議

不良反應	嚴重度	劑量調整
------	-----	------

結腸炎	第 2 級腹瀉或結腸炎	暫時停用 ^a
	第 3 級腹瀉或結腸炎	暫時停用 ^a
	第 4 級腹瀉或結腸炎	永久停用
肺炎(Pneumonitis)	第 2 級肺炎	暫時停用 ^a
	第 3 或第 4 級肺炎	永久停用
肝炎	天門冬胺酸轉胺酶(AST)/或丙胺酸轉胺酶(ALT)>正常值上限 3 倍至最多 5 倍，或總膽紅素>正常值上限 1.5 倍至最多 3 倍	暫時停用 ^a
	AST 或 ALT>正常值上限 5 倍，或總膽紅素>正常值上限 3 倍	永久停用
腦下垂體炎(Hypophysitis)	第 2 或第 3 級腦下垂體炎	暫時停用 ^a
	第 4 級腦下垂體炎	永久停用
腎上腺功能不全	第 2 級腎上腺功能不全	暫時停用 ^a
	第 3 或第 4 級腎上腺功能不全	永久停用
第 I 型糖尿病	第 3 級高血糖症	暫時停用 ^a
	第 4 級高血糖症	永久停用
腎炎及腎功能不全	血清肌酸酐>正常值上限 1.5 倍至最多 6 倍	暫時停用 ^a
	血清肌酸酐>正常值上限 6 倍。	永久停用
皮疹	第 3 級皮疹	暫時停用 ^a
	第 4 級皮疹	永久停用
腦炎	新發作之中度或重度神經性徵兆或症狀	暫時停用 ^a
	免疫媒介性腦炎	永久停用
其他	其他第 3 級不良反應	
	首次發生	暫時停用 ^a
	相同的第 3 級不良反應復發	永久停用
	危及生命或第 4 級不良反應	永久停用
	需接受 prednisone ≥ 10 mg/day 或等效藥物治療 12 週以上	永久停用
	第 2 或第 3 級不良反應持續 12 週或 12 週以上	永久停用

^a當不良反應降至第 0 級或第 1 級，則可恢復治療。

2.4 製備及給藥

藥品注射液在使用前，應以肉眼檢查有無顆粒物質及變色的情形。OPDIVO 為澄清至乳白色、無色至淺黃色溶液。若溶液呈混濁、變色，或內含些許半透明至白色類蛋白質顆粒以外的顆粒異物，請丟棄該藥瓶。請勿搖晃藥瓶。

製備

- 抽取所需的 OPDIVO 容積，並注入靜脈輸液袋內。
- 以 0.9% 氯化鈉注射液(USP)或 5% 葡萄糖注射液(USP)稀釋 OPDIVO，製備成最終濃度為 1 mg/mL 至 10 mg/mL 的輸注液。
- 輕輕翻轉混合稀釋液。請勿振搖輸液袋。
- 部分使用或用完的 OPDIVO 藥瓶應予以丟棄。

輸注液的儲存方式

本品不含防腐劑。

製備後，以下列任一方式儲存 OPDIVO 輸注液：

- 從製備開始，置於室溫下的時間不得超過 4 小時。包括 IV 輸液袋內輸注液放置於室溫下的時間以及輸注給藥時間，或
- 從輸注液製備起算，冷藏於 2°C-8°C (36°F-46°F)的時間不得超過 24 小時。

請勿冷凍。

給藥

透過含無菌、無熱原、低蛋白結合率過濾器(孔徑大小為 0.2 微米至 1.2 微米)的靜脈導管連續輸注 60 分鐘。

請勿以相同的靜脈導管同時輸注其他藥物。

輸注結束後應沖洗靜脈導管。

賦形劑成分

甘露醇、噴替酸(pentetic acid)、聚山梨醇酯 80、氯化鈉、檸檬酸鈉二水合物和注射用水。可能含有鹽酸和/或氫氧化鈉。

3 劑型與劑量

注射液：20 mg/2 mL (10 mg/mL)和 100 mg/10 mL (10 mg/mL)溶液，以單次使用小瓶提供。

4 禁忌症

無。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染 B 型或 C 型肝炎患者

本藥品黑色素瘤與鱗狀非小細胞肺癌之臨床試驗皆排除 B 型或 C 型肝炎患者(包括無症狀帶原者)，本藥品對於該族群之安全性仍未知，因此目前尚無足夠資料用以建議本藥品使用於合併感染 B 型或 C 型肝炎患者。

5.2 免疫媒介性肺炎(Immue-Mediated Pneumonitis)

使用 OPDIVO 治療曾發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性肺炎或間質性肺病，包括死亡病例。綜合臨床試驗之經驗，實體腫瘤患者接受 OPDIVO 單一藥物治療後，出現致死性免疫媒介性肺炎的發生率為 0.4% (5/1184 人)。這 5 名死亡病例出現於一項 OPDIVO 劑量探索試驗，所接受之劑量分別為 1 mg/kg (2 名患者)、3 mg/kg (2 名患者)及 10 mg/kg (1 名患者)。

患者應以放射線影像監測肺炎徵兆並觀察肺炎症狀。中度(第 2 級)或更高等級肺炎應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之肺炎應永久停用 OPDIVO，中度(第 2 級)肺炎應暫時停用 OPDIVO 直到症狀緩解為止 [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

黑色素瘤

在試驗 1 中，接受 OPDIVO 治療者的肺炎(包括間質性肺病)發生率為 3.4% (9/268)，而在接受化療的 102 名患者中並無發生。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性肺炎發生率為 2.2% (6/268)：1 名為第 3 級肺炎以及 5 名為第 2 級肺炎。此 6 名病例的發病時間中位數為 2.2 個月(範圍：25 天至 3.5 個月)。2 名患者基於其他原因停用 OPDIVO 後診斷出肺炎，其餘 4 名患者則因第 2 級肺炎導致中斷或永久停用 OPDIVO。所有 6 名患者均接受高劑量皮質類固醇(每天至少 40 mg prednisone 或等效劑量的藥物)；所有 6 名患者在使用皮質類固醇後，其免疫媒介性肺炎均改善至第 0 或第 1 級。2 名第 2 級肺炎患者獲得完全緩解(定義為在完成皮質類固醇治療後症狀完全得到緩解)，且在重新開始使用 OPDIVO 後其肺炎並無復發。

在試驗 3 中，接受 OPDIVO 治療者的肺炎發生率為 1.4% (3/206)，而在接受 dacarbazine 的 205 名患者中並無發生。所有個案皆為免疫媒介性肺炎，嚴重程度分級為第 2 級。發病時間中位數為 2.8 個月(範圍：2 至 5.1 個月)。這 3 名患者因肺炎導致中斷 OPDIVO 後，都接受高劑量皮質類固醇治療，最後肺炎獲得完全緩解。其中 2 名患者重新開始使用 OPDIVO，其肺炎並無復發。

鱗狀非小細胞肺癌

鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，包括間質性肺病在內的肺炎發生率為 5.2% (13/248)。分別有 2.8% (7/248)與 1.6% (4/248)的患者通報發生第 2 級與第 3 級病例。沒有第 4 或第 5 級病例通報。在第 1 期試驗 MDX1106-03 中，有 3/37 (8.1%)接受 3mg/kg nivolumab 治療的非小細胞肺癌患者通報發生肺炎，包括一例第 4 級肺炎患者。

發病時間中位數為 11.6 週(範圍：2.6-85.1 週)。有 11 名患者以初始劑量中位數 1.1mg/kg(範圍：0.5-4.0 mg/kg)接受高劑量皮質類固醇(至少 40mg prednisone 或等效劑量藥物)，總治療時間中

位數為 4.3 週(範圍：0.6-13.1 週)。共 8 名患者因肺炎而需要永久停用 nivolumab，包括 4 名第 3 級肺炎病患。13 名患者全部獲得緩解，緩解時間中位數為 3.9 週(範圍：0.6-13.4 週)。

5.3 免疫媒介性結腸炎(Immune-Mediated Colitis)

使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性結腸炎。應監測患者結腸炎的徵兆及症狀。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之結腸炎應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。時間超過 5 天的中度(第 2 級)結腸炎應給予 0.5-1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量；開始給予皮質類固醇治療後，若症狀惡化或無改善，則皮質類固醇的劑量可增加至 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量藥物。

發生中度或重度(第 2 或第 3 級)結腸炎應暫時停用 OPDIVO。發生危及生命(第 4 級)結腸炎或 OPDIVO 重新給藥後結腸炎復發者，應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第 2.3 節)]。

黑色素瘤

在試驗 1 中，接受 OPDIVO 治療者的腹瀉或結腸炎發生率為 21% (57/268)，而接受化療者的發生率為 18% (18/102)。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性結腸炎發生率為 2.2% (6/268)：5 名患者為第 3 級和 1 名患者為第 2 級結腸炎。從開始接受 OPDIVO 治療算起，免疫媒介性結腸炎的發病時間中位數為 2.5 個月(範圍：1 至 6 個月)。3 名患者基於其他原因停用 OPDIVO 後被診斷出結腸炎，其餘 3 名患者因第 2 或第 3 級結腸炎導致中斷或永久停用 OPDIVO。6 名患者中有 5 名在逐漸減少皮質類固醇劑量前，曾接受中位數時間為期 1.4 個月(範圍：3 天至 2.4 個月)的高劑量皮質類固醇治療(至少 40 mg 的 prednisone 或等效劑量的藥物)。第 6 名患者因出現另一項免疫媒介性不良反應，而繼續使用低劑量皮質類固醇。5 名患者使用皮質類固醇後，免疫媒介性結腸炎改善至第 0 級，其中包括 1 名第 3 級結腸炎患者在完全緩解後(定義在完成皮質類固醇治療後改善至第 0 級)重新接受治療，且未出現其他結腸炎事件。一名患者持續有第 2 級結腸炎。

在試驗 3 中，接受 OPDIVO 治療者的腹瀉或結腸炎發生率為 28% (58/206)，而接受 dacarbazine 者的發生率為 25% (52/205)。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性結腸炎發生率為 4.9% (10/206)：5 名患者為第 3 級和 5 名患者為第 2 級結腸炎。發病時間的中位數為 5.1 個月(範圍：3 天至 12.5 個月)。10 名患者中有 6 名基於其他原因停用 OPDIVO 後被診斷出結腸炎，其餘 4 名患者因第 2 或第 3 級結腸炎導致中斷或永久停用 OPDIVO。10 名患者中有 9 名在逐漸減少皮質類固醇劑量前，曾接受中位數時間為期 1 個月(範圍：3 天至 7.4 個月)的高劑量皮質類固醇治療。9 名患者使用皮質類固醇後，結腸炎改善至第 0 級，其中 6 名患者的結腸炎完全緩解。2 名結腸炎患者在完全緩解後重新接受 OPDIVO 治療，又復發結腸炎，在使用額外皮質類固醇治療後再次完全緩解。1 名患者在皮質類固醇治療下持續有第 3 級結腸炎。

鱗狀非小細胞肺癌

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，腹瀉或結腸炎的發生率為 9.3% (23/248)。分別有 2%

(5/248)與 1.6% (4/248)的患者通報發生第 2 級與第 3 級病例。沒有第 4 或第 5 級病例通報。

發病時間中位數為 5.6 週(範圍：0.1-91.0 週)。有 3 名患者(包括 2 名發生第 3 級病例患者)以初始劑量中位數 0.6mg/kg (範圍：0.4-1.3 mg/kg)接受高劑量皮質類固醇(至少 40mg prednisone 或等效劑量)，治療時間中位數為 2.0 週(範圍:1.4-14.1 週)。有 1 名患者因第 3 級腹瀉而需要永久停用 nivolumab。19 名(83%)患者獲得緩解，緩解時間中位數為 2.0 週(範圍：0.1-31.0 週)。

5.4 免疫媒介性肝炎(Immune-Mediated Hepatitis)

使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性肝炎。治療前及治療期間應定期監測患者是否有肝功能檢測異常。中度(第 2 級)或更高等級之轉胺酶濃度上升，不論是否伴隨總膽紅素值上升，應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。中度(第 2 級)免疫媒介性肝炎應暫時停用 OPDIVO，重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之免疫媒介性肝炎應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)及不良反應 (第 6.1 節)]。

黑色素瘤

在試驗 1 中，OPDIVO 治療組相較於化學治療組在肝功能檢測異常的發生率增加，其中天門冬胺酸轉胺酶(AST) (28%相較於 12%)、鹼性磷酸酶(22%相較於 13%)、丙胺酸轉胺酶(ALT) (16%相較於 5%)和總膽紅素(9%相較於 0)均有增加。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性肝炎發生率為 1.1% (3/268)：2 名患者為第 3 級肝炎和 1 名患者為第 2 級肝炎。發病時間從接受 OPDIVO 治療開始算起分別為 97 天、113 天和 86 天。1 名患者基於其他原因停用 OPDIVO 後診斷出肝炎。2 名患者暫時停用 OPDIVO。所有 3 名患者均接受高劑量皮質類固醇治療 (至少 40 mg 的 prednisone 或等效劑量藥物)。在開始使用皮質類固醇後 4 至 15 天內，肝功能檢測改善至第 1 級。2 名患者的免疫媒介性肝炎獲得緩解且在持續使用皮質類固醇下並未復發；第 3 名患者有持續性肝炎，因黑色素瘤的惡化而死亡。2 名第 3 級肝炎患者在緩解後重新開始接受 OPDIVO 治療，其中 1 名患者因復發第 3 級免疫媒介性肝炎導致永久停用 OPDIVO。

在試驗 3 中，OPDIVO 治療組相較於 dacarbazine 治療組在肝功能檢測異常的發生率增加，其中丙胺酸轉胺酶(ALT) (25%相較於 19%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST) (24%相較於 19%)、鹼性磷酸酶(21%相較於 14%)和總膽紅素(13%相較於 6%)均有增加。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性肝炎發生率為 0.9% (2/206)：1 名患者為第 2 級肝炎和 1 名患者為第 3 級肝炎。發病時間從接受 OPDIVO 治療開始算起分別為 4.1 個月和 4.4 個月。這 2 名患者均基於其他原因停用 OPDIVO 後診斷出肝炎。2 名患者均接受高劑量皮質類固醇治療；1 名患者也接受麥考酚酸 (mycophenolic acid)治療。2 名患者的肝炎皆獲得緩解，其中 1 名患者持續使用皮質類固醇治療。

鱗狀非小細胞肺癌

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，肝功能檢測異常的發生率為 1.2% (3/248)。有 0.4% (1/248)的患者通報發生第 2 級病例。沒有第 3-5 級病例通報。

發病時間中位數為 25.1 週 (範圍：4.1-31.1 週)。沒有患者接受高劑量皮質類固醇治療。1 名患者因第 2 級轉胺酶升高而需要永久停用 nivolumab。2 名(67%)患者獲得緩解，緩解時間中位數為 4.1 週(範圍：2.9-22.3⁺週)；⁺表示設限觀察值(censored observation)。

5.5 免疫媒介性內分泌病變(Immune-Mediated Endocrinopathies)

腦下垂體炎(Hypophysitis)

使用 OPDIVO 治療有可能發生腦下垂體炎。應監測患者腦下垂體炎的徵兆及症狀。中度(第 2 級)或更高等級之腦下垂體炎應給予 1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。中度(第 2 級)或重度(第 3 級)腦下垂體炎應暫時停用 OPDIVO，危及生命(第 4 級)之腦下垂體炎應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

腎上腺功能不全(Adrenal Insufficiency)

使用 OPDIVO 治療有可能發生腎上腺功能不全。治療期間及治療後應監測患者腎上腺功能不全的徵兆及症狀。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之腎上腺功能不全應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。中度(第 2 級)腎上腺功能不全應暫時停用 OPDIVO，重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之腎上腺功能不全應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

甲狀腺功能低下症(Hypothyroidism)及甲狀腺功能亢進症(Hyperthyroidism)

使用 OPDIVO 治療有可能造成甲狀腺疾病。治療前及治療期間應定期監測患者的甲狀腺功能。甲狀腺功能低下症可給予荷爾蒙替代治療。甲狀腺功能亢進症則使用藥物控制。甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症皆無調整 OPDIVO 劑量之建議。

黑色素瘤

在試驗 1 中，第 1 或第 2 級甲狀腺功能低下症於 OPDIVO 治療組之發生率為 8% (21/268)，化學治療組的 102 名患者則無人發生。發病時間中位數為 2.5 個月(範圍：24 天至 11.7 個月)。21 名甲狀腺功能低下症患者中有 17 名接受 levothyroxine 治療。17 名患者中有 15 名接受後續的 OPDIVO 劑量且持續使用 levothyroxine 治療。

在試驗 1 中，第 1 或第 2 級甲狀腺功能亢進症分別發生在 3.0% (8/268)接受 OPDIVO 治療的患者，以及 1.0% (1/102)接受化學治療的患者。接受 OPDIVO 治療者的發病時間中位數為 1.6 個月(範圍：0 至 3.3 個月)。5 名第 1 級甲狀腺功能亢進症患者中有 4 名，以及 3 名第 2 級甲狀腺功能亢進症患者中有 2 名已證實其甲狀腺功能亢進症獲得緩解；第 2 級甲狀腺功能亢進症的所有 3 名患者均接受藥物治療。

在試驗 3 中，甲狀腺功能低下症於 OPDIVO 治療組之發生率為 7% (14/206，1 名患者為第 3 級)，dacarbazine 治療組之發生率為 0.9% (2/205)。OPDIVO 治療組的發病時間中位數為 4.5 個月(範圍：1.4 至 13.8 個月)。14 名患者中有 12 名接受 levothyroxine 治療。2 名患者於停止治療後診斷出甲狀腺功能低下症；10 名患者接受後續的 OPDIVO 劑量且持續使用 levothyroxine 治療。

在試驗 3 中，甲狀腺功能亢進症於 OPDIVO 治療組之發生率為 4.4% (9/206，1 名患者為第 3 級)，dacarbazine 治療組之發生率為 0.9% (2/205)。OPDIVO 治療組的發病時間中位數為 1.9 個月(範圍：1.1 個月至 8.3 個月)。這 1 名有第 3 級甲狀腺功能亢進症的患者接受高劑量皮質類固

醇 (至少 40 mg prednisone 或等效劑量藥物)及藥物治療，並獲得完全緩解(定義為在完成皮質類固醇及藥物治療後，改善至第 0 級)。8 名第 1 或第 2 級甲狀腺功能亢進症患者中有 6 名已證實其甲狀腺功能亢進症獲得緩解；這 8 名甲狀腺功能亢進症患者中有 4 名接受藥物治療，2 名患者繼之出現甲狀腺功能低下症。

鱗狀非小細胞肺癌

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，包括甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎在內的甲狀腺疾病發生率為 4.4% (11/248)。有 3.6% (9/248)的患者通報發生第 2 級病例。沒有第 3-5 級的甲狀腺疾病通報。腎上腺功能不全發生率為 0.4% (1/248；第 3 級病例)。這些試驗未通報發生腦下垂體炎、糖尿病或糖尿病酮酸中毒。

這些內分泌病變的發病時間中位數為 17.8 週 (範圍：6.1-33.1 週)。有 3 名患者(包括 1 名發生第 3 級腎上腺功能不全患者)以初始劑量中位數 1.1mg/kg (範圍：0.5-1.3 mg/kg)接受高劑量皮質類固醇(至少 40 mg prednisone 或等效藥物)，治療時間為 2.7 週(範圍:0.6-4.6 週)。該第 3 級病例患者需要永久停用 nivolumab。6 名(50%)患者獲得緩解，緩解時間中位數為 20.6 週(範圍：0.4-47.6⁺週)；⁺表示設限觀察值。

第 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus)

使用 OPDIVO 治療有可能發生第 1 型糖尿病。應監測高血糖。第 1 型糖尿病應使用胰島素治療且重度(第 3 級)高血糖患者應暫時停用 OPDIVO 至代謝達到控制為止。危及生命(第 4 級)的高血糖症應永久停用 OPDIVO。

在試驗 3 中，接受 OPDIVO 治療者的糖尿病或糖尿病酮酸中毒發生率為 1.0% (2/206)，而 205 名接受 dacarbazine 治療者沒有發生。1 名患者發生第 3 級糖尿病酮酸中毒，1 名患者發生第 2 級糖尿病。患者之前都沒有糖尿病史。發病時間分別為 2.1 個月和 2.8 個月。這 2 名患者皆暫時停止 OPDIVO 治療，開始並持續接受胰島素治療。第 3 級糖尿病酮酸中毒患者獲得緩解，並重新開始 OPDIVO 治療。第 2 級糖尿病(患者因其他不良反應而接受皮質類固醇治療時發生)在持續 OPDIVO 治療時仍持續發生。

5.6 免疫媒介性腎炎和腎功能不全(Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction)

使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因之腎功能不全或肌酸酐 \geq 第 2 級升高的免疫媒介性腎炎。治療前及治療期間應定期監測患者是否有血清肌酸酐濃度上升。中度(第 2 級)或重度(第 3 級)血清肌酸酐增加應暫時停用 OPDIVO 且給予 0.5-1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。若情況惡化或無改善，皮質類固醇劑量可增加至 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量藥物且永久停用 OPDIVO。危及生命(第 4 級)之血清肌酸酐增加應永久停用 OPDIVO 並給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。[請參閱用法用量(第 2.3 節)及不良反應(第 6.1 節)]。

黑色素瘤

在試驗 1 中，OPDIVO 治療組相較於化學治療組在肌酸酐升高的發生率增加 (13%相較於 9%)。

第 2 或第 3 級免疫媒介性腎炎或腎功能不全的發生率為 0.7% (2/268)，分別發生在 OPDIVO 開始治療後 3.5 個月和 6 個月。兩名患者均永久停用 OPDIVO；均接受高劑量皮質類固醇治療(至少 40 mg 的 prednisone 或等效劑量的藥物)。1 名患者的免疫媒介性腎炎獲得緩解且在持續使用皮質類固醇下並無復發。1 名患者持續有腎功能不全。

在試驗 3 中，OPDIVO 治療組相較於 dacarbazine 治療組在肌酸酐升高的發生率增加(11%相較於 10%)。第 3 級免疫媒介性腎功能不全的發生率為 0.5% (1/206)，發生在 OPDIVO 開始治療後 5.5 個月。這名患者暫時停止使用 OPDIVO 並開始使用高劑量皮質類固醇治療，最後獲得完全緩解(定義為在完成皮質類固醇治療後改善至第 0 級)。OPDIVO 重新使用後又發生腎功能不全，接受皮質類固醇後再次獲得緩解。

鱗狀非小細胞肺癌

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，腎炎或腎功能不全的發生率為 3.2% (8/248)。分別有 1.2% (3/248)與 0.4% (1/248)的患者通報發生第 2 級與第 3 級病例。沒有第 4 或第 5 級病例通報。

發病時間中位數為 10.5 週 (範圍：2.1-27.0 週)。2 名患者(包括 1 名發生第 3 級腎小管間質性腎炎患者)以初始劑量中位數 0.8mg/kg (範圍：0.5-1.2 mg/kg)接受高劑量皮質類固醇(至少 40mg prednisone 或等效藥物)，治療時間中位數為 5.3 週(範圍:0.9-9.7 週)。5 名(71%)患者獲得緩解，含該第 3 級病例，緩解時間中位數為 5.9 週(範圍：0.7-37.6⁺週)；⁺表示設限觀察值。

5.7 免疫媒介性皮炎(Immune-Mediated Rash)

使用 OPDIVO 治療有可能發生免疫媒介性皮炎。應監測患者是否發生皮疹。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之皮疹應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。重度(第 3 級)皮疹應暫時停用 OPDIVO，危及生命(第 4 級)之皮疹應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

黑色素瘤

在黑色素瘤試驗(試驗 1 和 3)中，皮疹的發生率為 36.1% (171/474)。分別有 6.1% (29/474)與 0.8% (4/474)的患者通報發生第 2 級與第 3 級病例。沒有第 4 或第 5 級病例通報。

發病時間中位數為 1.4 個月 (範圍：0.0-13.1 個月)。2 名患者分別以初始劑量 0.7mg/kg 與 0.9 mg/kg 接受高劑量皮質類固醇(至少 40 mg prednisone 或等效藥物)共 0.5 與 0.1 個月。87 名(51%)患者獲得緩解，緩解時間中位數為 4.6 個月(範圍：0.0-19.1⁺個月)。

鱗狀非小細胞肺癌

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，皮疹的發生率為 12.1% (30/248)。分別有 1.6% (4/248)與 0.8% (2/248)的患者通報發生第 2 級與第 3 級病例。沒有第 4 或第 5 級病例通報。

發病時間中位數為 8.1 週(範圍：0.3-51.9 週)。沒有患者接受高劑量皮質類固醇治療。2 名患者

(一例為第 2 級皮疹，一例為第 3 級皮疹)需要永久停用 nivolumab。24 名(83%)患者獲得緩解，包括 2 名第 3 級病例患者，緩解時間中位數為 5.7 週(範圍：0.1-46.9⁺週)；⁺表示設限觀察值。

5.8 免疫媒介性腦炎(Immune-Mediated Encephalitis)

使用 OPDIVO 治療有可能發生免疫媒介性腦炎。若患者有新發生的中度至重度神經學徵兆或症狀，應暫停使用 OPDIVO 並進行評估以排除感染或其他病因所造成的中度至重度神經功能惡化。評估應包括(但不限於)諮詢神經專科醫師、進行腦部磁振造影 (MRI)及腰椎穿刺。若排除其他病因，有免疫媒介性腦炎的患者應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。若出現免疫媒介性腦炎，應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

5.9 其他免疫媒介性不良反應

可能會發生其他具臨床意義的免疫媒介性不良反應。OPDIVO 治療停藥後仍可能會出現免疫媒介性不良反應。對於任何疑似免疫媒介性不良反應，應排除其他病因。依據不良反應的嚴重度，永久或暫時停用 OPDIVO，給予高劑量皮質類固醇治療，以及在適當時開始使用荷爾蒙替代治療。當改善至第 1 級或第 0 級時，皮質類固醇就可以開始降低劑量並持續減量為期至少 1 個月。依事件嚴重度，在皮質類固醇減量完成後，可考慮重新使用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.3 節)]。

試驗 1 及試驗 3 中 (474 名)，下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應在 OPDIVO 治療的患者中發生率小於 1%：葡萄膜炎、胰臟炎、顏面和外展神經輕癱(paresis)、髓鞘脫失(demyelination)、自體免疫神經病變、急性多發性神經炎(Guillain-Barré syndrome)及腦下垂體功能低下症。

在各項投予 OPDIVO 3 mg/kg 和 10 mg/kg 的臨床試驗中，已確認下列額外具臨床意義的免疫媒介性不良反應：運動功能障礙、血管炎和肌無力症候群。

5.10 輸注反應(Infusion Reactions)

臨床試驗中接受 OPDIVO 治療之患者，其嚴重輸注反應的發生率小於 1.0%。發生嚴重或危及生命之輸注反應的患者應停用 OPDIVO。發生輕度或中度輸注反應的患者，可中斷或減緩輸注速率。

在黑色素瘤試驗(試驗 1 和 3)中，過敏/輸注反應的發生率為 5.3% (25/474)，包括 1 名患者(0.2%)發生第 3 級 3 病例。

在鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中，過敏/輸注反應的發生率為 1.6% (4/248)。分別有 1 名患者通報發生第 3 級過敏性反應與第 4 級過敏；2 例均造成停藥並於治療後緩解。

5.11 胚胎毒性

根據作用機轉和動物試驗資料，對孕婦投予 OPDIVO 可能會對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，馬來猴(cynomolgus monkey)從胎兒器官形成開始到生產期間投予 nivolumab，導致流產

和早產胎兒死亡的情形增加。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。具生育能力的女性患者，在接受 OPDIVO 治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑 OPDIVO 之後亦應繼續避孕至少 5 個月 [請參閱特殊族群之使用(第 8.1、8.3 節)]。

6 不良反應

下列不良反應在其他章節中有更詳細的說明：

- 免疫媒介性肺炎[請參閱警語及注意事項(第 5.2 節)]
- 免疫媒介性結腸炎[請參閱警語及注意事項(第 5.3 節)]
- 免疫媒介性肝炎[請參閱警語及注意事項(第 5.4 節)]
- 免疫媒介性內分泌病變[請參閱警語及注意事項(第 5.5 節)]
- 免疫媒介性腎炎和腎功能不全[請參閱警語及注意事項(第 5.6 節)]
- 免疫媒介性皮疹[請參閱警語及注意事項(第 5.7 節)]
- 免疫媒介性腦炎[請參閱警語及注意事項(第 5.8 節)]
- 其他免疫媒介性不良反應[請參閱警語及注意事項(第 5.9 節)]
- 輸注反應 [請參閱警語及注意事項(第 5.10 節)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛不同的條件下進行，因此某種藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，並無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接進行比較，亦可能無法反映實際臨床所觀察到的不良反應發生率。

在警語及注意事項一節中的資料黑色素瘤試驗(試驗 1 和 3)與鱗狀非小細胞肺癌試驗(試驗 2 和 4)中 722 名接受每 2 週一次 OPDIVO 3mg/kg 治療患者與一項劑量探索試驗中 306 名接受每 2 週一次 OPDIVO 劑量 0.1-10mg/kg 治療患者 [請參閱警語及注意事項(第 5.2,5.9 節)]所發生具臨床意義的不良反應。

下列所述資料來自於試驗 1 及試驗 3，分別為隨機分配、活性藥物對照，以無法切除或轉移性黑色素瘤患者為對象之研究。及試驗 2，一項隨機分配、開放性、多中心，以轉移性鱗狀非小細胞肺癌患者為對象之研究。

無法切除或轉移性黑色素瘤

OPDIVO 的安全性已於試驗 1(一項隨機分配、開放性試驗，對象為 370 名患有無法切除或轉移性黑色素瘤之患者，每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 治療(268 名)，或接受試驗主持人選擇之化學治療(102 名) [每 3 週一次接受 dacarbazine 1000 mg/m²，或每 3 週一次 carboplatin AUC 6 併用每 3 週一次 paclitaxel 175 mg/m²])中進行評估[請參閱臨床研究(第 14.1 節)]。接受 OPDIVO 治療者的曝藥時間中位數為 5.3 個月(範圍：1 天至 13.8⁺個月)，接受劑量次數中位數為 8 次(範圍：1 至 31 次)，而接受化學治療者的曝藥時間中位數為 2 個月(範圍：1 天至 9.6⁺個月)。在此項進行中的試驗，24% 的患者接受 OPDIVO 治療超過 6 個月，3% 的患者接受 OPDIVO 治療超

過1年。

在試驗1中，患者於接受 ipilimumab 以及 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)治療期間或之後經證實出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的患者：自體免疫疾病、曾發生 ipilimumab 相關的第4級不良反應(內分泌病變除外)或發生 ipilimumab 相關第3級不良反應且在事件起始後12週內尚未緩解或未獲適當控制、患者的病況需要長期使用全身性皮質類固醇(> 10 mg/day prednisone 或等效劑量藥物)或其他免疫抑制劑治療、B型肝炎或C型肝炎檢測結果呈陽性，以及曾感染過人類免疫缺陷病毒(HIV)。

OPDIVO 組和化學治療組的試驗族群特性相似：66%為男性、年齡中位數為59.5歲、98%為白人、基期的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態分數為0分(59%)或1分(41%)、74%罹患M1c分期疾病、73%罹患皮膚黑色素瘤、11%罹患黏膜黑色素瘤、73%曾接受兩種(含)以上的療法以治療晚期或轉移性疾病，以及18%出現腦轉移。OPDIVO 組中有較多患者在基期時出現乳酸脫氫酶(LDH)升高(51%相較於38%)。

因不良反應停用 OPDIVO 的患者比例占9%。接受 OPDIVO 治療的患者有26%因不良反應而延後給藥。接受 OPDIVO 治療者的嚴重不良反應發生率為41%。接受 OPDIVO 治療者的第3和第4級不良反應發生率為42%。接受 OPDIVO 治療者最常見的第3和第4級不良反應(發生率為2%至<5%)包括腹痛、低血鈉症、AST增加及脂肪酶增加。

表2彙整試驗1中發生在至少10%接受 OPDIVO 治療者的不良反應。最常見的不良反應(患者的發生率至少為20%)為皮疹。

表2：發生在≥10%接受 OPDIVO 治療的患者，且發生率高於化學治療組的特定不良反應(組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第3-4級])(試驗1)

不良反應	OPDIVO (268名)		化學治療 (102名)	
	全部級別	第3-4級	全部級別	第3-4級
	患者百分比(%)			
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^a	21	0.4	7	0
搔癢	19	0	3.9	0
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽	17	0	6	0
感染與寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^b	11	0	2.0	0
全身性異常與用藥部位狀況				
周邊水腫	10	0	5	0

^a 皮疹為一總稱，其中包括斑丘疹、紅斑性皮疹、搔癢性皮疹、濾泡性皮疹、斑疹、丘疹狀皮疹、膿皰性皮疹、水泡性皮疹及瘡癤性皮膚炎。

^b 上呼吸道感染為一總稱，其中包括鼻炎、咽炎和鼻咽炎。

試驗1中接受 OPDIVO 治療者其發生率少於10%的其他臨床重要不良反應：

心臟異常：心室性心律不整

眼部異常：虹膜睫狀體炎

全身性異常與用藥部位狀況：輸注相關反應

各項檢查：澱粉酶增加、脂肪酶增加

神經系統異常：頭暈、周邊與感覺神經病變

皮膚和皮下組織異常：剝落性皮膚炎、多形性紅斑、白斑病、乾癬。

表 3：發生在≥10%接受 OPDIVO 治療的患者，且發生率高於化學治療組的特定實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第 3-4 級]) (試驗 1)

檢測	實驗室檢測值從基期起發生惡化之患者百分比 ^a			
	OPDIVO		化學治療	
	全部級別	第 3-4 級	全部級別	第 3-4 級
AST 增加	28	2.4	12	1.0
鹼性磷酸酶增加	22	2.4	13	1.1
低血鈉症	25	5	18	1.1
ALT 增加	16	1.6	5	0
高血鉀症	15	2.0	6	0

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的患者人數：OPDIVO 組(範圍：252 至 256 名患者)和化學治療組(範圍：94 至 96 名患者)。

在試驗3，一項隨機分配、雙盲、活性藥物對照試驗，對象為411名患有無法切除或轉移性BRAF V600野生型(wild-type)黑色素瘤且沒有接受過治療的患者，接受每2週一次OPDIVO 3 mg/kg治療(206名)，或接受每3週一次dacarbazine 1000 mg/m²治療(205名))[請參閱臨床研究(第14.1節)]，也進行過OPDIVO的安全性評估。接受OPDIVO治療的患者，曝藥時間中位數為6.5個月(範圍：1天至16.6個月)。在這項試驗中，47%患者使用OPDIVO超過6個月，12%患者使用OPDIVO長達一年以上。

這項試驗排除有自體免疫疾病和需要長期全身性皮質類固醇(> 10 mg/day prednisone或等效劑量藥物)或其他免疫抑制藥物治療的患者。

OPDIVO組及dacarbazine組的試驗族群特性相似：59%為男性，年齡中位數為65歲，99.5%為白人，61%罹患M1c分期疾病，74%罹患皮膚黑色素瘤，11%罹患黏膜黑色素瘤，4%出現腦部轉移和37%在基期時有LDH升高。在OPDIVO組有更多ECOG體能狀態分數為0分的患者(71%相較於59%)

因不良反應導致有7%的患者永久停用OPDIVO，有26%的患者暫時停用OPDIVO；在大多數停用OPDIVO的患者中並無單一型態的不良反應發生。接受OPDIVO治療患者的嚴重不良反應發生率為36%。接受OPDIVO治療患者的第3和第4級不良反應發生率為41%。接受OPDIVO治療患者最常見的第3和第4級不良反應(發生率至少為2%)包括丙麩氨轉胺酶(gamma-glutamyltransferase)上升(3.9%)和腹瀉(3.4%)。

表 4 彙整發生在 10% 以上接受 OPDIVO 治療患者的特定不良反應。最常見的不良反應(患者的發生率至少為 20%，且發生率高於 dacarbazine 治療組)為疲倦、肌肉骨骼疼痛、皮疹和搔癢症。

表 4：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的患者，且發生率高於 Dacarbazine 組的特定不良反應 (組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級]) (試驗 3)

不良反應	OPDIVO (206名)		Dacarbazine (205名)	
	所有級別	第3-4級	所有級別	第3-4級
	患者百分比(%)			
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦	49	1.9	39	3.4
水腫 ^a	12	1.5	4.9	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^b	32	2.9	25	2.4
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^c	28	1.5	12	0
搔癢	23	0.5	12	0
紅斑	10	0	2.9	0
白斑症	11	0	0.5	0
感染與寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^d	17	0	6	0

^a 包括眼眶周圍水腫、臉部水腫、全身性水腫、重力性水腫、局部性水腫、周邊水腫、肺水腫和淋巴水腫。

^b 包括背痛、骨頭痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛、下巴痛和脊椎痛。

^c 包括斑丘疹、紅斑性皮疹、搔癢性皮疹、濾泡性皮疹、斑疹、丘疹狀皮疹、膿胞性皮疹、水泡性皮疹、皮膚炎、過敏性皮膚炎、剝落性皮膚炎、瘡癤性皮膚炎、藥疹和皮膚反應。

^d 包括鼻炎、病毒性鼻炎、咽炎和鼻咽炎。

在試驗3中，發生在少於10%接受OPDIVO治療患者其他臨床上重要的不良反應為：

神經系統疾病：周邊神經病變

表 5：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的患者，且發生率高於 Dacarbazine 治療組的特定實驗室檢測值異常 (從基期起發生惡化，組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級]) (試驗 3)

檢測	實驗室檢測值從基期起發生惡化之患者百分比 ^a	
	OPDIVO	Dacarbazine

	所有級別	第3~4級	所有級別	第3~4級
ALT增加	25	3.0	19	0.5
AST增加	24	3.6	19	0.5
鹼性磷酸酶增加	21	2.6	14	1.6
膽紅素增加	13	3.1	6	0

^a 每一項檢測發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的患者人數而得：在 OPDIVO 組(範圍：194 至 197 名患者)和 dacarbazine 組(範圍：186 至 193 名患者)

轉移性鱗狀非小細胞肺癌

已針對曾於接受一次含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌患者進行一項隨機分配、開放性、多中心試驗(試驗 2)以評估 OPDIVO 的安全性[請參閱臨床試驗(14.2)]。患者每 2 週一次以 60 分鐘時間靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg (n=131)，或每 3 週一次靜脈輸注 docetaxel 75 mg/m² (n=129)。OPDIVO 治療組患者的治療期間中位數為 3.3 個月(範圍：1 天至 21.7⁺個月)，docetaxel 治療組患者為 1.4 個月(範圍：1 天至 20.0⁺個月)。在本試驗中，36% 的患者接受 OPDIVO 至少 6 個月，18% 的患者接受 OPDIVO 至少 1 年。

試驗 2 排除患有自體免疫疾病、需要全身性免疫抑制治療或患有症狀性間質性肺部疾病的患者。

所有隨機分配患者的年齡中位數為 63 歲(範圍：39 至 85 歲)；44% 的患者≥65 歲。共有 76% 的隨機分配患者為男性(OPDIVO 組 82%，docetaxel 組 71%)，93% 為白人。族群基期疾病特性為第 IIIb 期(19%)、第 IV 期(80%)與腦部轉移(6%)。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (OPDIVO 組 20%，docetaxel 組 27%)或 1 分 (OPDIVO 組 79%，docetaxel 組 73%)。

因不良反應停用 OPDIVO 的患者有 11%，因不良反應而延後用藥的患者有 27%。接受 OPDIVO 的患者有 47% 發生嚴重不良反應。OPDIVO 治療患者最常通報發生的嚴重不良反應(發生率至少 2%)為惡性腫瘤惡化、肺炎、發熱與高血鈣症。

試驗 2 的最常見的不良反應(至少 20% 患者通報發生)為呼吸困難、咳嗽、疲倦與食慾不振。

表 6 彙整了試驗 2 中至少 10% OPDIVO 治療患者發生的較常見特定不良反應

不良反應	Nivolumab (N = 131)		Docetaxel (N = 129)	
	所有等級	等級 3-4	所有等級	等級 3-4
患者百分比(%)				
呼吸、胸腔與縱膈腔異常				
呼吸困難	37	5.3	29	6.2
咳嗽	31	1.5	19	0
神經系統異常				
頭痛	14	0.8	7	0
良性、惡性和未明示性質的腫瘤(包含囊腫和息肉)				
惡性腫瘤惡化	15		9	

表 7：≥10% OPDIVO 治療患者發生全部 NCI CTCAE 等級自基期以來惡化以及發生率高於 Docetaxel (組間差異≥5%[所有等級]或≥2%[等級 3-4])的特定實驗室異常(試驗 2)

檢測	發生實驗室檢測自基期以來惡化的患者百分比 ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	所有等級	等級 3-4	所有等級	等級 3-4
化學檢測				
鹼性磷酸酶增加	24	0	18	1.6
AST 增加	25	0	11	1.6
肌酸酐增加	17	0	11	0.8
高血鈣	24	3.1	7	1.6
低血鎂	25	1.6	19	0

^a 每一項檢測發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的患者人數而得：在 OPDIVO 組 (範圍：125 至 130 個患者)和 docetaxel 組(範圍：120 至 128 個患者)

[日本人與西方人不良反應比例差異]

在患有無法切除或轉移性黑色素瘤的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗 A 與試驗 1。

試驗 A 為一項開放性單臂無對照組臨床試驗。試驗納入 35 名曾接受含 dacarbazine 化學治療的無法切除第 III/IV 期或復發性惡性黑色素瘤患者。合格受試者每三週接受一次 Nivolumab 2 mg/kg，以 6 週為一個治療週期。

3 級或以上的系統器官分類不良反應由試驗主持人評估，試驗 A (日本人)發生率高於試驗 1 (西方人)的反應如下(試驗間差異≥3%)：胃腸道異常 (日本患者發生率：5.7%)、肝膽異常 (日本患者發生率：5.7%) 及檢驗值異常 (日本患者發生率：17.1%)。

在患有轉移性鱗狀非小細胞肺癌的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗 B 與試驗 2。

試驗 B 為一項開放性、無對照組試驗，試驗納入 35 名不適合接受放療且對含鉑化療具有抗藥性之第 IIIB/IV 期或復發性鱗狀非小細胞肺癌日本患者，評估接受每 2 週一次靜脈輸注 Nivolumab 3 mg/kg 的療效(整體反應率)與安全性。

3 級或以上的系統器官分類不良反應，試驗 B (日本人)發生率高於試驗 2 (西方人)的反應如下(試驗間差異≥3%)：檢驗值異常 (日本患者發生率：5.7%)。

6.2 免疫原性

如同所有的治療性蛋白質，此藥物也可能產生免疫原性。

接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 治療且可評估是否帶有抗-nivolumab 抗體的 1037 名患者中，以電化學冷光法(electrochemiluminescent assay)檢測治療產生的抗-nivolumab 抗體在 128 名患者(12.3%)身上呈陽性。在這些帶有抗-nivolumab 抗體陽性的患者中，只有 1 名患者(0.1%)呈現持續陽性。9 名患者(0.9%)被檢測出對抗 nivolumab 的中和抗體。未有任何證據顯示因形成抗-nivolumab 結合抗體而改變藥物動力學特性或毒性特性。

抗體形成之偵測高度仰賴檢定方法的敏感度和專一性。此外，檢定中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性率可能會受到許多因素影響，包括檢定方法、檢體處理方式、採樣時間、併用藥物及

潛在疾病。基於這些原因，比較 OPDIVO 的抗體發生率與其他藥物的抗體發生率可能會造成誤導。

7 藥物交互作用

尚未正式進行 OPDIVO 的藥物動力學藥物交互作用研究。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機轉[請參閱臨床藥理學(第 12.1 節)]和動物試驗資料，當對孕婦投予 OPDIVO，可能會對胎兒造成傷害[請參閱臨床藥理學(第 12.1 節)]。在動物生殖研究中，對馬來猴從器官形成開始到生產期間投予 nivolumab，導致流產和早產胎兒死亡情形增加[請參閱資料]。已知人類 IgG4 會通過胎盤障壁，nivolumab 亦為一種免疫球蛋白 G4 (IgG4)；因此，nivolumab 可能會從母體傳遞到發育中的胎兒。OPDIVO 對第二及第三孕期的影響可能較大。目前尚無可說明此藥物相關風險的人類研究資料。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。

目前不清楚對適用族群之重大先天缺陷和流產的背景風險；不過，在美國一般族群中，臨床上確認懷孕的背景風險分別是重大先天缺陷為 2%-4%，以及流產為 15%-20%。

資料

動物資料

PD-1/PD-L1 途徑的一項核心作用為透過維持母體對胎兒的免疫耐受性來持續孕期。已在懷孕鼠模型證明，阻斷 PD-L1 信號會破壞對胎兒的耐受性並導致流產的增加。從器官形成開始到生產期間，對猴子每週投予兩次 nivolumab (其曝藥量比接受 nivolumab 3mg/kg 臨床劑量所觀察到之曝藥量高出 9 至 42 倍[根據血中濃度時間曲線下面積，AUC])，以評估 nivolumab 對產前和產後發育的影響。投予 nivolumab 會導致非劑量相關的自然流產和新生兒死亡增加。根據其作用機轉，胎兒暴露於 nivolumab 可能會使免疫調節性異常或正常免疫反應改變的風險增加，在 PD-1 基因剔除小鼠中曾發生免疫調節性異常。接受 nivolumab 治療的馬來猴存活子代中 (32 隻中有 18 隻相較於未給藥組 16 隻有 11 隻)，產後 6 個月期間並未出現明顯畸形且未對神經行為、免疫學和臨床病理學參數造成影響。

8.2 哺乳

風險摘要

目前不清楚 OPDIVO 是否會分泌至人體乳汁中。由於許多藥物(包括抗體)會分泌至人體乳汁中，且因為 OPDIVO 對接受哺乳的嬰兒可能造成嚴重不良反應，建議孕婦在接受 OPDIVO 治療期間停止哺乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

避孕

根據作用機轉，對孕婦投予 OPDIVO 可能會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群之使用 (第 8.1 節)]。建議具生育能力的女性患者，在接受 OPDIVO 治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑 OPDIVO 之後亦應繼續避孕至少 5 個月

8.4 兒童使用

OPDIVO 用於兒童患者的安全性及療效尚未建立。

8.5 老年人使用

試驗 1 經隨機分配至 OPDIVO 治療組的 272 名患者中，35% 患者為 65 歲(含)以上及 15% 為 75 歲(含)以上。試驗 3 經隨機分配至 OPDIVO 治療組的 210 名患者中，50% 患者為 65 歲(含)以上及 13% 為 75 歲(含)以上。試驗 2 經隨機分配至 OPDIVO 治療組的 135 名患者中，42% 患者為 65 歲(含)以上及 8% 為 75 歲(含)以上。試驗 4 接受 OPDIVO 治療的 117 名患者中，50% 患者為 65 歲(含)以上及 14% 為 75 歲(含)以上。在這些試驗中，年長患者與年輕患者在整體安全性和療效上並無差異。

8.6 腎功能不全

根據群體藥物動力學分析，對腎功能不全患者並無劑量調整之建議[請參閱臨床藥理學(第 12.3 節)]。

8.7 肝功能不全

根據群體藥物動力學分析，對輕度肝功能不全患者並無劑量調整之建議。目前尚未針對中度或重度肝功能不全的患者進行 OPDIVO 的研究[請參閱臨床藥理學(第 12.3 節)]

10 藥物過量

無 OPDIVO 藥物過量之資訊。

11 藥物說明

Nivolumab 是一種人類單株抗體，它能阻斷 PD-1 與其配體 PD-L1 和 PD-L2 之間的交互作用。Nivolumab 是一種 IgG4 kappa 免疫球蛋白，經計算其分子質量約為 146 kDa。

OPDIVO 是一種無菌、不含防腐劑、無熱原、澄清至乳白色、無色至淺黃色的液體，可能含有少數顆粒物。OPDIVO 靜脈輸注用注射液以單次使用小瓶提供。每毫升 OPDIVO 溶液含有 nivolumab 10 mg、甘露糖醇(30 mg)、噴替酸(0.008 mg)、聚山梨醇酯 80 (0.2 mg)、氯化鈉 (2.92 mg)、檸檬酸鈉二水合物 (5.88 mg)和注射用水 USP。可能包含鹽酸和/或氫氧化鈉以調節 pH 值至 6。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

PD-1 配體 (PD-L1 和 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 受體相結合，能抑制 T 細胞增生和細胞激素的生成。某些腫瘤會調高 PD-1 配體的表現，並透過此途徑的信號傳導抑制活動性 T 細胞對腫瘤的免疫監控。Nivolumab 是一種人類免疫球蛋白 G4 (IgG4) 單株抗體，它可與 PD-1 受體結合並阻斷其與 PD-L1 和 PD-L2 的交互作用，進而釋出調節 PD-1 途徑的免疫抑制作用，包括抗腫瘤免疫反應。在同源基因小鼠腫瘤模型中，阻斷 PD-1 的活性能減緩腫瘤的生長。

12.3 藥物動力學

OPDIVO 單一藥物治療：nivolumab 單一藥物治療之藥物動力學研究為給予患者 OPDIVO 0.1-20 mg/kg 之劑量，單次給藥或多次給藥，每 2 或 3 週給藥一次。廓清率(CL)的幾何平均數 (變異係數% [CV%]) 為 9.5 mL/h (49.7%)、穩定狀態分佈體積(V_{ss})的幾何平均數為 8.0 L (30.4%)，以及排除半衰期($t_{1/2}$)的幾何平均數為 26.7 天 (101%)。Nivolumab 3 mg/kg 每 2 週給藥一次，穩定狀態濃度會在 12 週前達到，且全身性累積量約為 3 倍。當劑量範圍在 0.1-10 mg/kg 之間，每 2 週給藥一次，nivolumab 的曝藥量會隨著劑量按比例增加。

特殊族群：根據群體藥物動力學的分析，nivolumab 的廓清率會隨著體重增加而上升，因此支持劑量隨體重調整。依群體藥物動力學分析顯示，下列因素對 nivolumab 的廓清率在臨床上並無重要影響：年齡 (29 至 87 歲)、性別、種族、乳酸脫氫酶 (LDH) 基礎濃度、PD-L1 的表現、腫瘤類型、腫瘤大小、腎功能不全及輕度肝功能不全。

腎功能不全：腎功能不全對 nivolumab 廓清率的影響，已針對輕度 (腎絲球過濾率[eGFR] 為 60-89 mL/min/1.73 m²; 313 名)、中度 (eGFR 為 30-59 mL/min/1.73 m²; 140 名) 或重度 (eGFR 為 15-29 mL/min/1.73 m²; 3 名) 腎功能不全患者在群體藥物動力學分析中進行評估。結果並未發現 nivolumab 廓清率在腎功能不全患者和腎功能正常患者之間有任何臨床上之重要差異 [請參閱特殊族群之使用(第 8.6 節)]。

肝功能不全：肝功能不全對 nivolumab 廓清率的影響，已針對輕度 (總膽紅素[TB] ≤ 正常值上限[ULN] 和天門冬胺酸轉胺酶 (AST) > ULN，或 TB < 1-1.5 倍 ULN 和任何 AST; 92 名) 肝功能不全患者在群體藥物動力學分析中進行評估。結果並未發現 nivolumab 廓清率在輕度肝功能不全患者和肝功能正常患者之間有任何臨床上之重要差異。Nivolumab 尚未針對中度 (TB > 1.5-3 倍 ULN 和任何 AST) 或重度 (TB > 3 倍 ULN 和任何 AST) 肝功能不全患者進行研究 [請參閱特殊族群之使用(第 8.7 節)]。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

尚無評估 nivolumab 潛在致癌性或基因毒性之研究。目前雖無針對 nivolumab 進行的生育力研究，在猴子接受 1 個月和 3 個月重覆劑量的毒理學研究中，未見雄猴與雌猴的生殖器官受到顯

著影響；然而，這些研究中的大部分動物皆尚未性成熟。

13.2 動物毒理學和/或藥理學

在動物模式中，PD-1 信號傳導受到抑制會增加某些感染的嚴重度並提高發炎反應。相較於野生型對照組，受結核桿菌感染的 PD-1 基因剔除小鼠其存活率明顯降低，此與這些動物之細菌增生和發炎反應增加有關。PD-1 基因剔除小鼠在受到淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒感染後，其存活率亦下降。

14 臨床研究

14.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

試驗 1 是一項多中心、開放性試驗，將患有無法切除或轉移性黑色素瘤的患者隨機分配 (2:1)，接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg，或接受試驗主持人選擇之化學治療，包括每 3 週一次 dacarbazine 1000 mg/m²，或每 3 週一次 carboplatin AUC 6 併用每 3 週一次 paclitaxel 175 mg/m²。患者必須符合的條件為接受 ipilimumab 與 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)期間或之後出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的患者：自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症、眼部黑色素瘤、活動性腦轉移，或曾發生 ipilimumab 相關第 4 級不良反應(內分泌病變除外)或發生 ipilimumab 相關第 3 級不良反應且於事件起始後 12 週內未獲緩解或未獲適當控制。腫瘤評估在隨機分配後 9 週進行，接著第一年每 6 週評估一次，之後為每 12 週評估一次。

在一項單組、非比較性、預定期中分析中，對試驗 1 中接受 OPDIVO 治療且至少追蹤 6 個月的前 120 名患者進行療效評估。此族群中的主要療效結果指標為由盲性獨立中央審查採用實體腫瘤反應評估標準(RECIST1.1)所測得之確定客觀反應率(ORR)和反應時間。

在接受 OPDIVO 治療的 120 名患者中，年齡中位數為 58 歲(範圍：25 至 88 歲)，65% 患者為男性，98% 為白人，而 ECOG 體能狀態分數為 0 分(58%)或 1 分 (42%)。疾病特徵為 M1c 疾病(76%)、BRAF V600 突變陽性(22%)、LDH 升高(56%)、腦轉移病史(18%)以及曾接受兩種(含)以上的全身性療法以治療轉移性疾病(68%)。

接受 OPDIVO 治療者的客觀反應率(ORR)為 32% (95% 信賴區間[CI]：23%，41%)，包括 4 例完全反應和 34 例部分反應。38 名出現反應的患者中，33 名患者(87%)有持續反應，反應時間範圍為 2.6⁺ 至 10⁺ 個月，其中包括 13 名患者之持續反應時間達 6 個月(含)以上。

無論患者是否罹患 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤，均觀察到客觀反應。

試驗 3 是一項多中心、隨機雙盲試驗，將患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型(wild-type)黑色素瘤的患者隨機分配(1:1)到接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg，或每 3 週靜脈輸注一次 dacarbazine 1000 mg/m²，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是以 PD-L1 的狀態(以免疫組織化學法做腫瘤細胞膜染色，≥5% 腫瘤細胞表現相較於 <5% 或不確定結果)和 M 分期(M0/M1a/M1b 相較於 M1c)做分層隨機。主要納入條件包括：經組織學確認的無法切除

或轉移性，皮膚、黏膜或肢端的黑色素瘤；先前沒有接受針對轉移性疾病的治療；在隨機分配前至少 6 週完成之前的輔助性(adjuvant)或前導性治療(neoadjuvant)；ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分；沒有自體免疫疾病；沒有進行性腦部或軟腦膜轉移。此試驗排除眼部黑色素瘤的患者。於隨機分配後 9 週開始進行腫瘤評估，第一年每 6 週評估一次，之後每 12 週評估一次。

此試驗的主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括由試驗主持人依據 RECIST1.1 版評估的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)。

共 418 名患者隨機分配至 OPDIVO 組(210 名)或 dacarbazine 組(208 名)。年齡中位數為 65 歲(範圍：18 至 87 歲)，59%為男性，99.5%為白人。疾病特徵為 M1c 分期的疾病(61%)、皮膚黑色素瘤(74%)、黏膜黑色素瘤(11%)、LDH 升高(37%)、有 PD-L1 \geq 5%腫瘤細胞表現(35%)、腦轉移病史(4%)。在 OPDIVO 組有更多患者的 ECOG 體能狀態分數為 0 分(71%相較於 58%)。

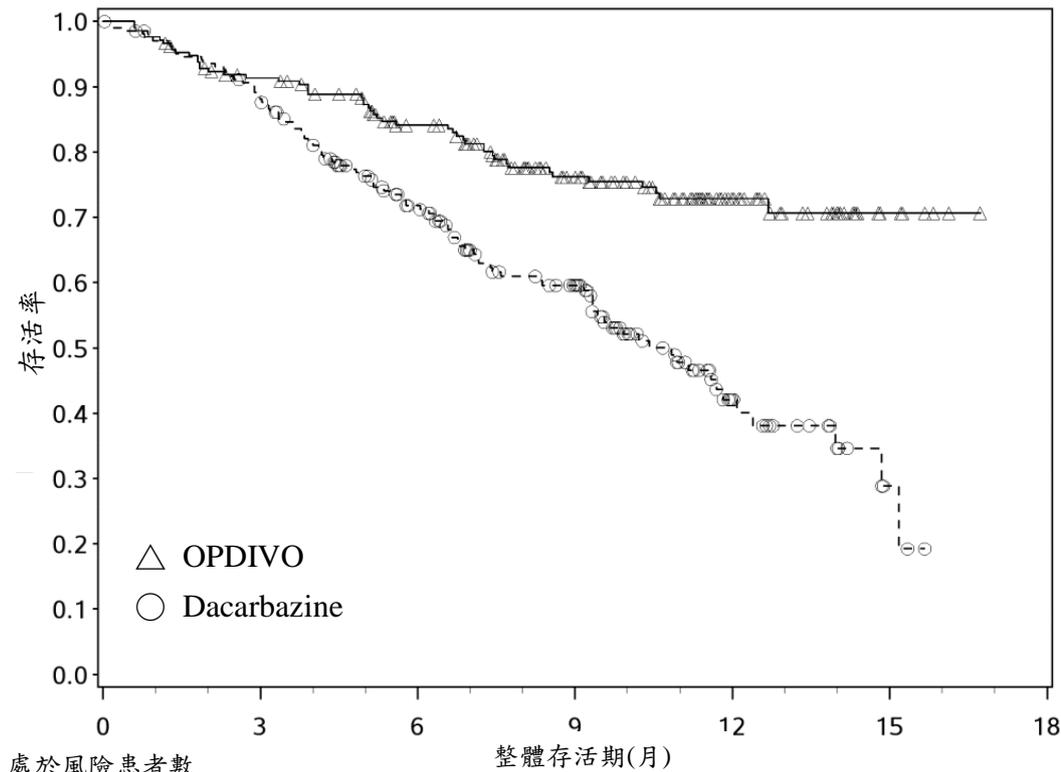
根據整體存活期的期中分析(佔所有預定事件數的 47%)，試驗 3 證實了隨機分配至 OPDIVO 治療組的患者相較於 dacarbazine 治療組患者，在整體存活期(OS)上具有統計意義之顯著改善。表 8 和圖 1 彙整了這些療效結果。

表 8：療效結果- 試驗 3

	OPDIVO (210名)	Dacarbazine (208名)
整體存活期		
事件數(%)	50 (24)	96 (46)
中位數(月) (95%信賴區間)	尚未達到	10.8 (9.3, 12.1)
危險比(95%信賴區間)	0.42 (0.30, 0.60)	
P值	<0.0001 ^a	
無惡化存活期		
事件數(%)	108 (51)	163 (78)
中位數(月) (95%信賴區間)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
危險比(95%信賴區間)	0.43 (0.34, 0.56)	
P值	<0.0001 ^a	
客觀反應率(95%信賴區間)	34% (28%, 41%)	9% (5%, 13%)
完全反應率	4%	1%
部份反應率	30%	8%

^ap 值在期中分析上是與 α 值 0.0021 作比較。

圖 1：整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線- 試驗 3



處於風險患者數	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

在分析的時候，有 88% 接受 OPDIVO 的患者(72 名中有 63 名)有持續反應，其中有 43 名患者反應持續時間達 6 個月或更久。

14.2 轉移性鱗狀非小細胞肺癌

試驗 2 是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，納入 272 名曾在接受一種含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌患者。患者接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg (135 名)，或每 3 週靜脈輸注一次 docetaxel 75 mg/m² (137 名)之治療。本試驗所納入患者不考慮 PD-L1 的狀態。此項試驗排除患有自體免疫疾病、症狀性間質性肺病或未經治療腦轉移的患者。先前已接受腦轉移治療的患者可符合資格，只要在納入前至少 2 週的神經學檢查恢復至基期狀態，且皮質類固醇已停用或者使用穩定或減少劑量為 <10 mg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇。第一次腫瘤評估在隨機分配後 9 週進行，之後持續每 6 週評估一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括由試驗主持人評估的客觀反應率(ORR)與無惡化存活期(PFS)。

試驗 2 中，患者年齡中位數為 63 歲(範圍：39 至 85 歲)，其中 44% ≥65 歲及 11% ≥75 歲。大多數患者為白人(93%)和男性(76%)。族群基期疾病特性為第 IIIb 期(19%)、第 IV 期(80%)與腦

部轉移(6%)。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(24%)或 1 分(76%)。

依據本試驗預先設定的期中分析(當觀察到 199 起事件發生時，占最終分析預定事件數的 86%)結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的患者相較於 docetaxel 治療組患者在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善 (表 9 和圖 2)。

表 9：試驗 2 的療效結果(意圖治療分析)

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
預先設定的期中分析		
整體存活期		
事件(%)	86 (64%)	113 (82%)
中位數(月)	9.2	6.0
(95% CI)	(7.3, 13.3)	(5.1, 7.3)
p 值 ^{a,b}	0.00025	
危險比 (95% CI) ^c	0.59 (0.44, 0.79)	
客觀反應率	27 (20%)	12 (9%)
(95% CI)	(13.6%, 27.7%)	(4.6%, 14.8%)
p 值 ^d	0.0083	
完全反應	1 (0.7%)	0
部分反應	26 (19%)	12 (9%)
反應期間中位數，月(範圍 ^e)	尚未達到(2.9, 20.5 ⁺)	8.4 (1.4 ⁺ , 15.2 ⁺)
無惡化存活期		
事件(%)	105 (78%)	122 (89%)
中位數(月)	3.5	2.8
p 值 ^a	0.0004	
危險比 (95% CI) ^c	0.62 (0.47, 0.81)	

^a 依據分層對數等級檢定。

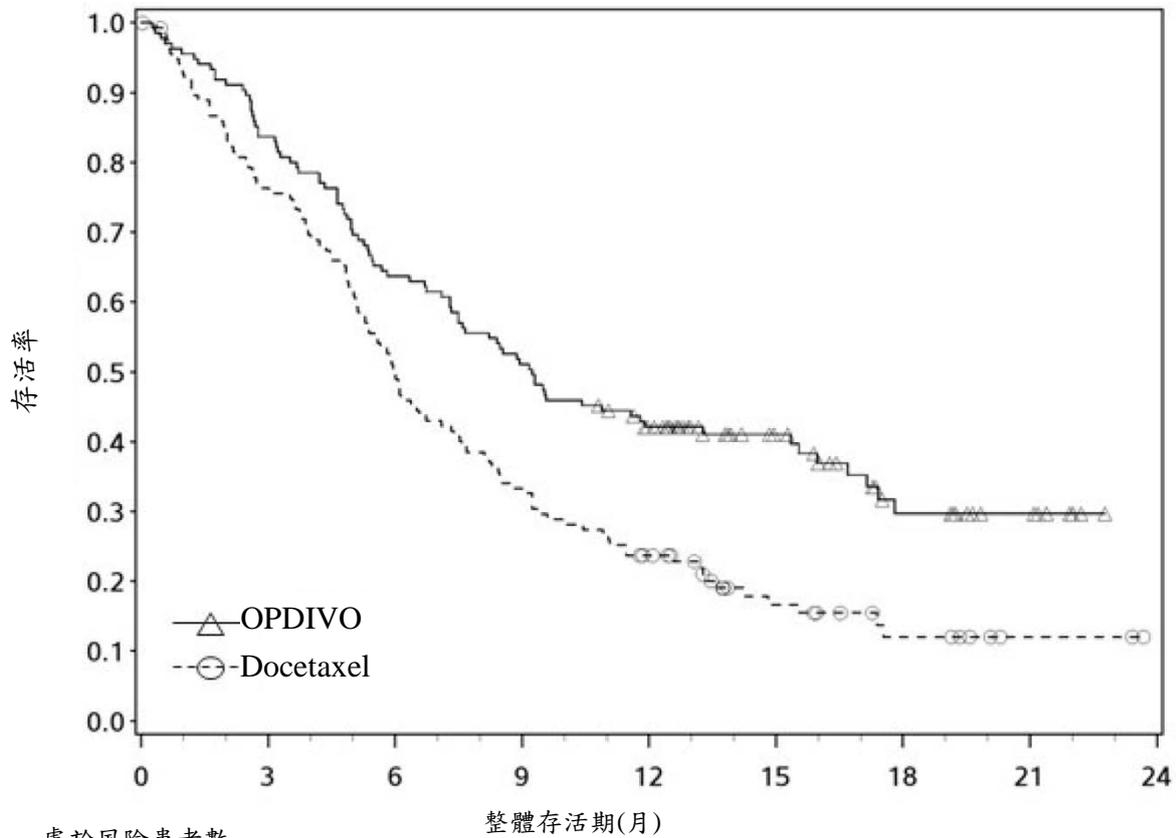
^b 將 p 值與為本項期中分析分配的 α 值 0.0315 比較。

^c 取自分層 Cox 比例危險模型。

^d 依據分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。

^e 符號⁺表示設限值。

圖 2： 整體存活期 - 試驗 2



處於風險患者數	整體存活期(月)								
OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

16 供應/儲存和處理方式

OPDIVO® (nivolumab)的供應方式：20 mg/2 mL 單次使用小瓶及 100 mg/10 mL 單次使用小瓶。

OPDIVO 應冷藏儲存於 2°C-8°C (36°F-46°F)。OPDIVO 使用前應避光儲存，並存放於原包裝中。請勿冷凍或搖晃。

17 患者諮詢資訊

應告知患者有發生免疫媒介性不良反應的風險，這可能需要使用皮質類固醇治療及中斷或停用 OPDIVO，包括：

- 肺炎：若有任何新出現的咳嗽、胸痛或呼吸急促，或前述症狀惡化，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.2 節)]。
- 結腸炎：若出現腹瀉或嚴重腹痛，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.3 節)]。
- 肝炎：若出現黃疸、嚴重噁心或嘔吐、右側腹部疼痛、昏昏欲睡或容易瘀青或出血，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.4 節)]。
- 內分泌病變：若出現腦下垂體炎、腎上腺功能不全、甲狀腺功能低下症、甲狀腺功能亢進

症及糖尿病的徵兆或症狀，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第 5.5 節)]。

- 腎炎和腎功能不全：若出現腎炎的徵兆或症狀，包括尿量減少、血尿、腳踝腫脹、食慾不振，及任何其他的腎功能不全症狀，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.6 節)]。
- 皮疹：若出現皮疹，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.7 節)]。
- 腦炎：若出現腦炎的神經學徵兆或症狀，建議患者立即聯絡其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第 5.8 節)]。
- 輸注反應：應告知患者有發生輸注反應的潛在風險[請參閱警語及注意事項(第 5.10 節)]。
- 具有生育能力的女性：應告知具生育能力的女性有關本品對胎兒的潛在風險，並在確定或疑似懷孕時告知其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第 5.11 節)，特殊族群之使用(8.1)]。建議具生育能力的女性在 OPDIVO 治療期間及至 OPDIVO 最後一劑給藥後至少 5 個月，採取有效的避孕措施 [請參閱特殊族群之使用(第 8.3 節)]。
- 哺乳：應告知婦女在接受 OPDIVO 治療期間不得進行哺乳 [請參閱特殊族群之使用(第 8.2 節)]。

製造廠：ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. FUJIYAMA PLANT

廠址：5221-1, AZAHIGASHISHIMOGUMI, KITAYAMA, FUJINOMIYA-SHI, SHIZUOKA, JAPAN

藥商：台灣小野藥品股份有限公司

地址：台北市松高路 1 號 7 樓之 3

2016 年 01 月修訂